

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Estudio morfométrico de mastocitos en tumores cutáneos

MORPHOMETRIC STUDY OF MAST CELLS IN CUTANEOUS TUMORS



Jul - Sep 2010 | Vol. 91 N°3

Artículo original
 Rev. argent. dermatol. 2010; 91 (3):19 – 27.
 Publicado en línea 2010, Septiembre / Published online 2010 September
 Estudio morfométrico de mastocitos en tumores cutáneos

Autores | Contacto

Médica Dermatóloga. Dermatopatóloga. Hospital «Luis Lagomaggiore». Mendoza. Argentina.

**** Médico Dermatólogo. Dermatopatólogo. Ex Profesor Titular. Área de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Argentina. Director de la Carrera de Especialista en Dermatología (2008-2011) de la misma Facultad.**

Correspondencia:

Alicia Carolina Innocenti.

aliciakarolina@yahoo.comnlnvaquero@yahoo.com.arr

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

RESUMEN

Los mastocitos (M) han sido implicados en el crecimiento y diseminación tumoral. Se estudiaron los M en quince casos de cada una de las siguientes patologías: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC), melanoma (MM), queratoacantoma (QA) y queratosis seborreica (QS) con tinción de azul de toluidina. Encontramos que los CBC tenían la mayor cantidad de M seguidos en orden por QS, MM, CEC y QA. Se halló una diferencia extremadamente significativa comparando la cantidad de M en CBC con CEC, MM, QA y QS; QS con CEC, MM y QA. La mayor superficie celular de M la tuvo el CEC seguido de QA, MM, CBC y QS. El cotejo de la superficie de los M fue extremadamente significativa entre CBC con CEC, MM, QA; QS con MM, QA; CEC con MM. El CEC también presentó los M con mayor diámetro seguido por QA, MM, QS y CBC. Diferencia extremadamente significativa, de los diámetros de los M, se descubrió entre CBC con CEC, MM, QA; QS con CEC, MM, QA. Los M estaban aumentados en todas las patologías estudiadas comparados con piel normal. La superficie y diámetro mayor de los M en todas las enfermedades respecto de la piel normal fue extremadamente diferente. La superficie y el diámetro de los M fueron inversamente proporcionales a la cantidad de dichas células. No existe correlación entre malignidad y mayor número de mastocitos..

SUMMARY

Mast cells (MC) have been implicated in tumor growth and spread. We analyzed MC in fifteen cases of each basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), malignant melanoma (MM), keratoacanthoma (KA) and seborrheic keratosis (SK) stained with toluidine blue. We found that BCC had the largest quantity of MC followed by SK, MM, SCC and KA. An extremely significant difference was found comparing MC quantity in BCC vs SCC, MM, KA and SK; SK vs SCC, MM and KA. SCC had the biggest MC area pursued by KA, MM, BCC and SK. The comparisons of MC areas were extremely significant in BCC vs SCC, MM, KA; SK vs MM, KA; SCC vs MM. SCC, also had the longest MC followed by KA, MM, SK and BCC. Extremely significant difference of MC length was found in BCC vs SCC, MM, KA, SK; SK vs SCC, MM, KA. MC were increased in every studied pathology compared with normal skin. The comparisons of MC areas and length of all of these diseases with NS were extremely different. MC area and length were inversely proportional with the quantity of MC. There is no coincidence between malignancy and great amount of MC.

PALABRAS CLAVE:

Tumores cutáneos; Mastocitos; Análisis morfométrico.

KEY WORDS:

Cutaneous tumors; Mast cells; Morphometric study.

INTRODUCCIÓN

La cantidad de mastocitos (M), en la piel normal (PN), varía dependiendo de la región del cuerpo: el tronco tiene la menor cantidad (promedio de 23/mm²), seguido de las extremidades (22-45/mm²) y la cabeza (57/mm²).¹

El promedio de superficie celular de los M ha sido definido en 47,70 µm² ± 2,4 en la PN.² No se ha hallado una relación entre la superficie de los M y la densidad de la población de éstos.³ El diámetro de los M en la PN es de 8-15 µm.⁴

Los M tendrían la capacidad de promover el desarrollo tumoral generando y secretando numerosas sustancias; las propiedades del estroma tumoral pueden no sólo alterar el comportamiento fenotípico de ellos, sino también alterar su proceso secretor.⁵

Decidimos estudiar la relación que pudiera existir entre cinco tipos de tumores cutáneos y la cantidad, superficie y diámetro de los M en el estroma peritumoral.

MATERIALES Y METODOS

Quince casos de cada una de las siguientes patologías: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC), melanoma maligno (MM), queratoacantoma (QA) y queratosis seborreica (QS) fueron seleccionadas aleatoriamente para este trabajo.

Las muestras fueron fijadas en formol, incluidas en parafina, cortadas y teñidas con azul de toluidina a un pH entre 2,5 y 3,5. Los M fueron fácilmente identificados sobre la base de la tinción metacromática de sus gránulos.

De cada espécimen se tomaron diez imágenes consecutivas a 400x de aumento, comenzando desde el margen izquierdo de la lesión en el estroma inmediato inferior. Los nidos tumorales se extrajeron de las áreas contadas. Los M se analizaron usando un analizador de imágenes.

Para el análisis estadístico se calculó la media (M), la desviación estándar (DE) y el error estándar de la media (EEM). Se realizaron el test de ANOVA (One-way Analysis of Variance) y el de Comparaciones Múltiples de Tukey-Kramer ([Tabla I](#)).

Tabla I: Resumen de datos obtenidos. CBC, carcinoma basocelular; CEC, carcinoma espinocelular; MM, melanoma maligno; QA, queratoacantoma; QS, queratosis seborreica; PN, piel normal; MC, mastocitos; M, media; SEM, error estándar de la media .

Datos	CBC	CEC	MM	QA	QS	PN
Cantidad de MC	1121	445	451	396	733	
MC/mm ² M ± SEM	179,2±5,48	69,1±2,05	73,24±2,25	63,68±2,63	106,62±3,1	23-57
Área de MC M ± SEM	77,17±0,54	103,67±1,72	92,82±1,33	97,21±1,05	76,88±0,90	47,70±2,4
Longitud de MC M ± SEM	41,47±0,14	47,93±0,40	46,27±0,35	47,50±0,31	42,75±0,29	8 – 15

Entre los CBC había: de tipo nodular (7), morfeiforme (1), superficial (3), adenoide-quístico (1), nódulo-quístico (2) y nódulo-adenoide (1). La relación hombre:mujer fue de 2:13, con una edad media de 65 años (50-83). Estaban localizados en la cabeza en doce pacientes y tres en el tronco. La relación hombre:mujer para los CEC fue de 10:5, con una edad media de 69 años (58-84), trece se ubicaban en la cabeza, uno en las extremidades y otro en el tronco.

El MM tuvo una distribución por sexo de 9:6 hombre:mujer, con una media de 49 años (18-80), once de ellos fueron extensivos superficiales, tres nodulares y uno tipo acral. Ocho estaban localizados en las extremidades y siete en el tronco. La proporción de QA en hombres:mujeres fue de 10:5, a una edad media de 63 años (40-84), ubicados siete en la cabeza, seis en las extremidades y dos en el tronco.

La relación de QS entre hombres y mujeres fue de 9:6, la edad media de presentación fue de 54 años (29-76), situándose tres en la cabeza, dos en las extremidades y diez en el tronco.

RESULTADOS

Con respecto a la cantidad de M por mm² de superficie dérmica, el CBC fue la patología con mayor cantidad de estas células y el QA la de menor. No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre CEC vs MM; CEC vs QA y MM vs QA. Se encontraron diferencias extremadamente significativas ($p < 0,001$) entre CBC vs CEC, MM, QA y QS; CEC vs QS; MM vs QS y QA vs QS ([Tabla II](#)).

Tabla II: Comparación de la cantidad, el área y el diámetro de MC entre las diferentes patologías. CBC, carcinoma basocelular; CEC, carcinoma espinocelular; MM, melanoma maligno; QA, queratoacantoma; QS, queratosis seborreica; MC, mastocitos; M, media; SEM, error estándar de la media; ns, no significativo; **, significativo; ***, muy significativo.

Patologías	Cantidad de MC: diferencia de las M	P	Área de MC: diferencia de las M	P	Longitud de MC: diferencia de las M	P
CBC vs CEC	110	*** <0,001	-26,5	*** <0,001	-6,46	*** <0,001
CBC vs MM	106	*** <0,001	-15,65	*** <0,001	-4,8	*** <0,001
CBC vs QA	116	*** <0,001	-20,04	*** <0,001	-6,03	*** <0,001
CBC vs QS	73	*** <0,001	0,29	ns >0,05	-1,28	*** <0,001
CEC vs MM	-4	ns >0,05	10,85	*** <0,001	1,66	** <0,01
CEC vs QA	5	ns >0,05	6,46	** <0,01	0,43	ns >0,05
CEC vs QS	-38	*** <0,001	26,79	*** <0,001	5,18	*** <0,001
MM vs QA	10	ns >0,05	-4,39	ns >0,05	-1,23	ns >0,05
MM vs QS	-33	*** <0,001	15,94	*** <0,001	3,52	*** <0,001
QA vs QS	-43	*** <0,001	120,33	*** <0,001	4,75	*** <0,001

La mayor superficie de M se halló en los CEC y la menor en las QS. El análisis estadístico arrojó diferencias extremadamente significativas ($p < 0,001$) entre CBC vs CEC, MM y QA; CEC vs MM y QS;

MM vs QS y QA vs QS. Significativas ($p < 0,01$) entre CEC vs QA y sin diferencias ($p > 0,05$) entre CBC vs QS y MM vs QA.

Los CEC tuvieron los MC de mayor longitud y el CBC los de menor. No se hallaron diferencias estadísticas ($p > 0,05$) entre CEC vs QA y MM vs QA, fue significativa ($p < 0,01$) entre CEC vs MM y muy significativas en el resto de las comparaciones ([Gráfico I](#)).

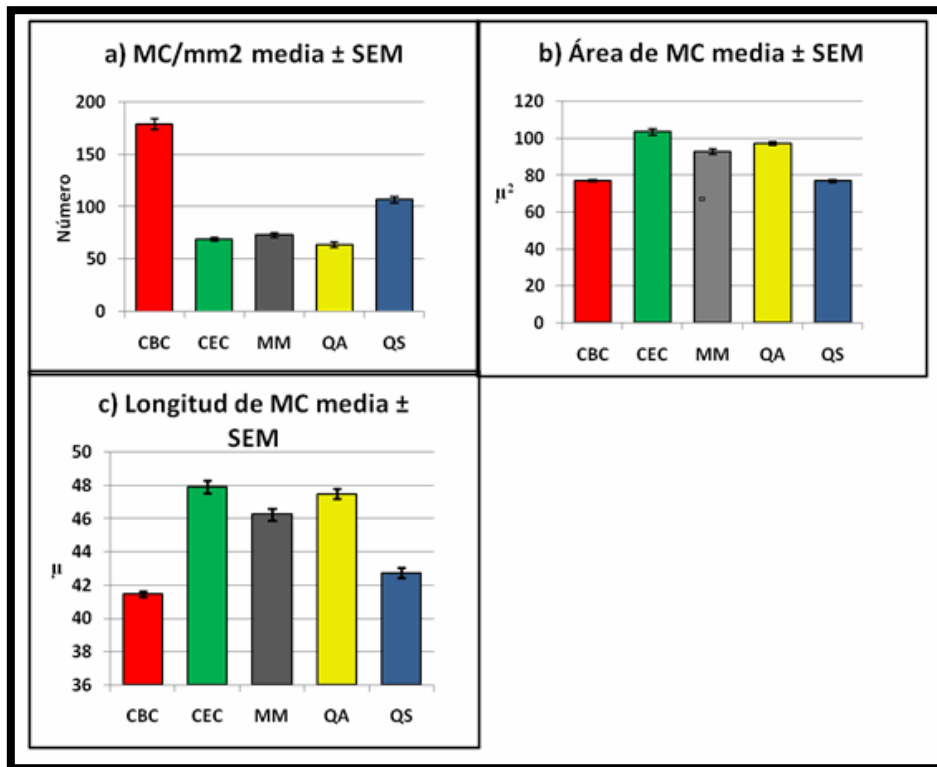


Gráfico 1: Comparación de las medidas de los diferentes parámetros en las patologías estudiadas. (a) Cantidad de MC por mm2, (b) área de MC, (c) longitud de MC; SEM, error estándar de la medida.

Catorce CBC, ocho CEC, doce MM, nueve QA y las quince QS tuvieron más cantidad de MC que la PN. La comparación de las superficies y diámetros de los MC en las distintas enfermedades con la PN fue muy significativa ($p < 0,001$).

CONCLUSUINES

Varios artículos se han publicado sobre la relación entre los M y el estroma peritumoral, en lesiones tales como carcinoma rectal, MM, nevos melanocíticos, entre otros. La presencia de M ha sido asociada con dos efectos opuestos: benéfico o perjudicial para el tumor, dependiendo del tipo de mediadores que liberan.⁶

Las moléculas que liberan los M y que estimulan el crecimiento y diseminación tumorales son: la heparina, moléculas símil heparina, factor de crecimiento vascular endotelial, IL-8, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de células pluripotenciales, factor de crecimiento del

nervio y proteasas. Estas actúan como factores angiogénicos permitiendo la neovascularización, como anticoagulante y en la interrupción de la matriz peritumoral favoreciendo las metástasis; como mitógenos ayudan a la expansión tumoral. La histamina puede inducir la proliferación celular tumoral a través de los receptores H1, mientras que suprime al sistema inmune a través de los H2.^{7,8,9}

Por otro lado, entre las sustancias secretadas por los M que actúan en contra del tumor son algunas citoquinas, el factor de necrosis tumoral α al inducir apoptosis, inflamación y migración leucocitaria. El condroitín sulfato inhibe las metástasis. El interferón y el factor estimulante de colonia granulocito-monocito, el factor de crecimiento transformante β inducen la proliferación y activación de los leucocitos. El factor activante de plaquetas al ejercer su función inducen la liberación de serotonina. La prostaglandina D2 y el leucotrieno C4 generan vasoconstricción.⁸

La presencia de M ha sido implicada en el crecimiento tumoral y se ha asociado a un peor pronóstico, ya que son reclutados por el tumor para su beneficio, que de alguna manera previene su degranulación. La cantidad de M, en el estroma peritumoral, se eleva cuando la lesión adquiere un fenotipo angiogénico, previo al crecimiento de nuevos capilares cerca del tumor.¹⁰

El rol dual de los M probablemente se deba a su capacidad de secretar, tanto el contenido de gránulos individuales como selectivamente distintos mediadores, posiblemente a través de la regulación de fosfoproteínas.⁸

Se ha demostrado en el CBC que un incremento de los M en el tejido peritumoral no está relacionado con la reacción inflamatoria total. Un hecho interesante es que dicho aumento es mayor en la variedad morfeiforme de esta neoplasia. Deng y col han propuesto que la población de MC, posiblemente representa una respuesta inmune temprana a este tipo de CBC. También se ha planteado que el fumar puede jugar un papel importante en la diferenciación del CBC hacia su tipo esclerosante, a través del aumento de la cantidad de M peritumorales.^{11,12,13,14,15} En nuestra casuística tuvimos un solo caso de CBC morfeiforme y no pudimos verificar esta apreciación. Un análisis morfométrico apuntó que los M en el CBC son más grandes que los del neonato, pero similares a la PN del adulto. 2 En nuestro trabajo fueron en promedio más grandes ($M \pm SEM$ $77,17 \pm 0,54 \mu m^2$) que en la dermis normal ($47,7 \pm 2,4 \mu m^2$).

Respecto de la formación del CEC, la regulación de la angiogénesis es bifásica, en la fase temprana premaligna de hiperplasia y displasia, donde los M infiltrantes degranulan y activan la angiogénesis. A medida que existe progresión neoplásica, las células tumorales aumentan la expresión del gen del factor de crecimiento angiogénico, controlando por sí mismas la neoformación vascular. La invasión de los tumores sólidos es promovida por los M que se acumulan en los márgenes tumorales, en los que las células malignas invaden el estroma normal y ayudan a convertirlo en estroma neoplásico con la concomitante angiogénesis.¹⁶ En nuestro estudio hubo un solo CEC que se desarrolló sobre una queratosis actínica y su conteo de M fue menor que en la PN. La menor cantidad de M en el CEC fue en la lesión localizada en la boca.

En el MM también se ha encontrado un aumento significativo de los M en el estroma circundante. Existen publicaciones que comparan el recuento de M en el MM invasivo, MM «in situ» y nevos melanocíticos benignos, siendo mayor en el MM invasivo y menor en los nevos.^{17,18,5} En relación a este cáncer, en nuestra muestra, la mayor cantidad de M se halló en los MM extensivos superficiales con un nivel de Clark 2-3. El MM con el menor número de M estaba ubicado en piel no fotoexpuesta, en la vulva.

Se ha publicado un artículo sobre un paciente con QA y aumento de los M, pero no hay

descripciones morfométricas de los M en QA o QS en la literatura indexada.¹⁹

Los M estaban aumentados en todas las patologías que estudiamos comparada con PN. La comparación de la superficie y diámetro de M en estas enfermedades con la PN fue extremadamente diferente ($p < 0,001$). La superficie y diámetro de los M fue inversamente proporcional a la cantidad de estas células.

Esta es la primera presentación que compara la cantidad de M en tumores cutáneos benignos y malignos. Las patologías que tuvieron la mayor cantidad de M fueron una maligna (CBC) y una benigna (QS). Entre dos tumores malignos (MM, CEC) y otro autorresolutivo en ocasiones (QA) no hubo diferencias en la cantidad de M. De acuerdo con la superficie de los M no hubieron diferencias entre dos patologías, que son proliferaciones basaloideas (CBC y QS) ni tampoco entre QA y MM, dos enfermedades que no comparten su origen. Respecto del diámetro de los M no hubo diferencia entre QA y CEC.

Hasta el momento hay algunos puntos que son incuestionables tales como: los M interactúan con las células tumorales y presentan a través de la liberación de algunas moléculas roles opuestos en la biología tumoral. Pero su aumento no siempre está relacionado con malignidad, ni siquiera es posible correlacionar la cantidad de M con la agresividad del tumor. La controversia continuará hasta que la biología de los M sea completamente dilucidada.

REFERENCIAS:

1. Weber, A., Knop, J. y Maurer, M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body area mapping. *B J Dermatol* 2003; 148 (2): 224-228.
2. Tharp, M. D., Glass, M. J. y Seeling, L. L. Jr. Ultrastructural morphometric analysis of human mast cells in normal skin and pathological cutaneous lesions. *J Cutan Pathol* 1988; 15 (2): 78-83.
3. Wilkinson, B., Jones, A. y Kossard, S. Mast cell quantitation by image analysis in adult mastocytosis and inflammatory skin disorders. *J Cutan Pathol* 1992; 19 (5): 366-370.
4. Calonje, E. y Scott, R.G. In: McKee PhH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. Capítulo: Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. Editorial Elsevier Mosby. Tercera Edición. 2006; 1357.
5. Reed, J. A., McNutt, N. S., Bogdany, J. K. y Albino, A. P. Expression of the mast cells growth factor interleukin-3 in melanocytic lesions correlates with an increased quantity of mast cells in the perilesional stroma: implications for melanoma progression. *J Cutan Pathol* 1996; 23 (6): 495-505.
6. Ranieri, G., Achille, G., Florio, G., Labriola, A., Marzullo, F., Paradiso, A. y Grammatica, L. Biological-clinical significance of angiogenesis and mast cell infiltration in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001; 21 (3):171-178.
7. Katsanos, G. S., Anogeianaki, A., Orso, C., Tetè, S., Salini, V., Antinolfi, P. L. y Sabatino, G. Mast cells and chemokines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008; 22 (3):145-151.
8. Theoharides, T. C. y Conti, P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol* 2004; 25 (5): 235-241.

9. Tóth-Jakatics, R., Jimi, S., Takebayashi, S. y Kawamoto, N. Cutaneous malignant melanoma; correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol* 2000; 31 (8): 955-960.
10. Ch'ng, S., Wallis, R. A., Yuan, L., Davis, P. F. y Tan, S. T. Mast cells and cutaneous malignancies. *Modern Pathology* 2006; 19 (1): 149-159.
11. Cohen, M. S. y Royers, G. S. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (3): 514-517.
12. Deng, J. S., Brod, B. A., Saito, R. y Tharp, M.D. Immune-associated cells in basal cells carcinomas of skin. *J Cutan Pathol* 1996; 23 (2): 140-146.
13. Erbagci, Z. y Erkiliç, S. Can smoking and/or occupational UV exposure have any role in the development of the morpheaform basal cell carcinoma? A critical role for peritumoral mast cells. *Int J Dermatol* 2002; 41(5): 275-278.
14. Erkiliç, S. y Erbagci, Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2001; 28 (6): 312-315.
15. Janowski, P., Strzelecki, M., Brzezinska-Blaszczyk, E. y Zalewska, A. Computer analysis of normal and basal cell carcinoma mast cells. *Med Sci Monit* 2001; 7 (2): 260-265.
16. Coussens, L. M., Raymond, W. W., Bergers, G., Laig-Webster, M., Behrendtsen, O., Werb, Z., y col. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev* 1999; 13 (11): 1382-1397.
17. Duncan, L. M., Richards, L. A. y Mihm, M. C. Jr. Increased mast cell density in invasive melanoma. *J Cutan Pathol* 1998; 25 (1): 11-15.
18. Khare, V. K., Albino, A. P. y Reed, J. A. The neuropeptide/mast cell secretagogue substance P is expressed in cutaneous melanocytic lesions. *J Cutan Pathol* 1998; 25 (1): 2-10.
19. Aguiar, A. L. M., Martins, C. J., Meuser-Batista, M., Carvalho, V. F., Barreto, E. O., E. Silva, P. M. y col. A case of keratoacanthoma centrifugum marginatum with a curious mast cell accumulation at tumor sites. *J Eur Acad Dermatol* 2007; 21 (3): 429-431.